

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-229165

(43)Date of publication of application : 11.09.1990

(51)Int.Cl.

C07D215/20  
C07D215/12  
C07D215/14  
C07D215/38  
C07D401/06  
// A61K 31/47  
A61K 31/495

(21)Application number : 01-050584

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 02.03.1989

(72)Inventor : TANAKA MICHINORI  
TAMADA SHIGEHARU  
TSUTSUI YOSHINORI  
EI KAZUYOSHI  
TOMINAGA MICHIAKI  
YABUUCHI YOICHI

## (54) CARBOSTYRIL DERIVATIVE

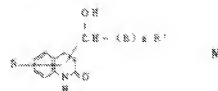
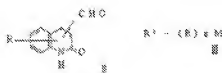
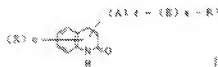
## (57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R is H, lower alkyl, lower alkoxy, -NR<sup>3</sup>aR<sup>3</sup>b (R<sup>3</sup>a and R<sup>3</sup>b are H, lower alkyl or R<sup>3</sup>a and R<sup>3</sup>b together with N form 5-6-membered ring)-containing lower alkyl, etc.; A is -CHR<sup>2</sup> (R<sup>2</sup> is OH, lower alkoxy or lower alkanoyloxy), -CH=CH- or -CO-; o is 1 or 2; B is lower alkylene; R<sup>1</sup> is pyridyl, piperidynyl, piperazinyl, etc., which may contain substituted amino group, etc.; l and m are 0 or 1] and a salt thereof.

EXAMPLE: 8-Methyl-3-[1-hydroxy-1-(2-pyridyl)methyl]carbostyryl hydrochloride.

USE: An antiarrhythmic agent.

PREPARATION: A compound shown by formula II is reacted with a compound shown by formula III in the molar ratio of 1:1-5 in a solvent such as dioxane or benzene at -50-70°C for 0.5-5 hours to



give a compound shown by formula IV.

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-229165

⑬ Int. Cl.<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)9月11日

C 07 D 215/20

215/12

215/14

215/38

401/06

# A 61 K

31/47

31/495

ABQ

8413-4C

8413-4C

8413-4C

8413-4C

6742-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全26頁)

⑮ 発明の名称 カルボスチリル誘導体

⑯ 特 願 平1-50584

⑰ 出 願 平1(1989)3月2日

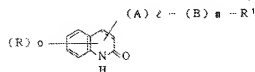
- ⑱ 発 明 者 田 中 理 紀 徳島県徳島市川内町加賀須野463-10  
 ⑲ 発 明 者 玉 田 重 晴 徳島県板野郡北島町新喜来字二分1-16  
 ⑳ 発 明 者 筒 井 啓 徳 徳島県板野郡北島町中村字本須2-2  
 ㉑ 発 明 者 詠 和 良 石川県金沢市旭町2丁目18-20  
 ㉒ 発 明 者 富 永 道 明 徳島県板野郡上板町高瀬字喜来310-6  
 ㉓ 発 明 者 藪 内 洋 一 徳島県徳島市川内町大松900-25  
 ㉔ 出 願 人 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
 ㉕ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

## 明 細 書

発明の名称 カルボスチリル誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



〔式中 R は、水素原子、低級アルキル基、低級

アルコキシ基、基  $-N<\begin{smallmatrix} R^{3a} \\ R^{3b} \end{smallmatrix}$  ( $R^{3a}$  及び  $R^{3b}$ 

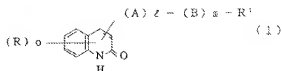
は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。また  $R^{3a}$  及び  $R^{3b}$  は結合する窒素原子と共に、窒素原子又は酸素原子を介し又は介さず 5〜6 員環の飽和複素環を形成してもよい。) を有する低級アルキル基又はハロゲン原子置換低級アルキル基を示す。A は基

$\begin{matrix} R^2 \\ | \\ -CH- \end{matrix}$  ( $R^2$  は水酸基、低級アルコキシ基又は低級アルカノイルオキシ基を示す。)、

$\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$  を示す。O は 1 又は 2 を示す。B は低級アルキレン基を示す。 $R^1$  は、置換基として、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基を 1〜3 個有することのあるビリジル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるビペリジニル基、ビラジル基又は基

$-(CO)-n-N<\begin{smallmatrix} R^3 \\ R^4 \end{smallmatrix}$  ( $R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。また  $R^3$  及び  $R^4$  は結合する窒素原子と共に窒素原子又は酸素原子を介し又は介さず 5〜6 員環の飽和複素環を形成して

## 一般式



〔式中 R は、水素原子、低級アルキル基、低級

アルコキシ基、基  $\text{---} N < \begin{matrix} R^{3a} \\ R^{3b} \end{matrix}$  ( $R^{3a}$  及び  $R^{3b}$

は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。また  $R^{3a}$  及び  $R^{3b}$  は結合する窒素原子と共に、窒素原子又は酸素原子を介し又は介さず 5～6 員環の飽和複素環を形成してもよい。) を有する低級アルキル基又はハロゲン原子置換低級アルキル基を示す。A は基

$\begin{matrix} R^2 \\ | \\ \text{---} CH \end{matrix}$  ( $R^2$  は水酸基、低級アルコキシ基又は低級アルカノイルオキシ基を示す。)、

もよい。該複素環には置換基として低級アルキル基が置換してもよい。) を示す。ℓ、m 及び n はそれぞれ 0 又は 1 を示す。但し、ℓ + m は 0 であってはならない。更に、A が

$\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} C \end{matrix}$  を示すとき、m は 1 を示すものとする。カルボステリル骨格の 3、4 位の結合は、一重結合又は二重結合を示す。〕

で表わされるカルボステリル誘導体及びその塩。発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、新規なカルボステリル誘導体に関する。

## 発明の開示

本発明のカルボステリル誘導体は文献未記載の新規化合物であり、下記一般式 (1) で表わされる。

— 3 —

基  $\text{---} CH = CH \text{---}$ 、又は基  $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} C \end{matrix}$  を示す。O は 1 又は 2 を示す。B は低級アルキレン基を示す。R<sup>1</sup> は、置換基として、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基を 1～3 個有することのあるビリジル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるビペリジニル基、ピラジリル基又は基

$\text{---} (CO) \text{---} n \text{---} N < \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$  ( $R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。また  $R^3$  及び  $R^4$  は結合する窒素原子と共に窒素原子又は酸素原子を介し又は介さず 5～6 員環の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には置換基として低級アルキル基が置換してもよい。) を示す。ℓ、m 及び n はそれぞれ 0 又は 1 を示す。但し、ℓ

— 5 —

— 4 —

+ m は 0 であってはならない。更に、A が

$\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} C \end{matrix}$  を示すとき、m は 1 を示すものとする。カルボステリル骨格の 3、4 位の結合は、一重結合又は二重結合を示す。〕

で表わされるカルボステリル誘導体及びその塩。

上記一般式 (1) で表わされるカルボステリル誘導体及びその塩は、抗不整脈作用を有している。上記化合物は、特に心筋の収縮力には殆ど影響を及ぼさず、虚血時等に生じる缺血性異常を抑制するという特徴を有している。

本明細書において、R、R<sup>1</sup>、A 及び B で示される各基は、より具体的にはそれぞれ以下の通りである。

低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数 1～6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることがで

— 6 —

きる。

基  $\sim N < \begin{smallmatrix} R^{3a} \\ R^{3b} \end{smallmatrix}$  を有する低級アルキル基として

は、例えばアミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、1, 1-ジメチル-2-アミノエチル、2-メチル-3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、tert-ブチルアミノメチル、ペンチルアミノメチル、ヘキシルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジブチルアミノメチル、ジペンチルアミノメチル、ジヘキシルアミノメチル、N-メチル-N-エチルアミノメチル、N-エチル-N-プロピルアミノメチル、N-メチル-N-ブチルアミノメチル、N-メチル-N-ヘキシルアミ

ノメチル、2-メチルアミノエチル、3-エチルアミノエチル、3-プロピルアミノプロピル、4-ブチルアミノブチル、1, 1-ジメチル-2-ペンチルアミノエチル、5-ヘキシルアミノペンチル、6-ジメチルアミノヘキシル、2-ジエチルアミノエチル、1- (N-メチル-N-ヘキシルアミノ) エチル、3-ジヘキシルアミノプロピル、4-ジブチルアミノブチル、2- (N-メチル-N-ペンチルアミノ) エチル、3- (1-ビロリジニル) プロピル、(1-ビベラジニル) メチル、2-モルホリノエチル、1- (1-ビベラジニル) エチル、4- (1-ビロリジニル) ブチル、5- (1-ビベラジニル) ペンチル、6- (1-ビロリジニル) ヘキシル基等の、基

$\sim N < \begin{smallmatrix} R^{3a'} \\ R^{3b'} \end{smallmatrix}$  ( $R^{3a'}$  及び  $R^{3b'}$  は同一又は異

なって、炭素原子又は炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を示す。また  $R^{3a'}$  及び  $R^{3b'}$

— 7 —

は、結合する窒素原子と共に、窒素原子又は酸素原子を介し又は介さずビロリジニル、ビベラジニル、ビベラジニル、モルホリノ等の 5~6 員環の飽和の複素環を形成してもよい。) を有する炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を挙げることができる。

低級アルカノイルオキシ基としては、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、ヘキサノイルオキシ基等の炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルオキシ基を挙げることができる。

— 9 —

— 8 —

低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を挙げることができる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基としては、例えばアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-エチル-N-プロピルアミノ、N-メチル-N-ブチルアミノ、N-メチル-N-ヘキシルアミノ基等の炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が 1~2

置換することのあるアミノ基を挙げることができる。

置換基として、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基を1〜3個有することのあるビリジル基としては、例えば2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、6-ジメチルアミノ-2-ビリジル、5-メトキシ-2-ビリジル、4-メトキシ-2-ビリジル、6-メトキシ-2-ビリジル、3-メチル-2-ビリジル、4-メチル-2-ビリジル、6-メチル-2-ビリジル、1-メチル-ビリジニウム、4-メチル-6-ジメチルアミノ-2-ビリジル、2-エチル-3-ビリジル、3-プロピル-4-ビリジル、4-ブチル-2-ビリジル、3-ペンチル-2-ビリジル、4-ヘキシル-3-ビリジル、2-エトキシ-3-ビリジル、3-プロポキシ-4-ビリジル、4-ブトキシ-2-ビリジル、

3-ペンチルオキシ-2-ビリジル、4-ヘキシルオキシ-3-ビリジル、4-アミノ-2-ビリジル、3-エチルアミノ-2-ビリジル、4-プロピルアミノ-3-ビリジル、2-ペンチルアミノ-4-ビリジル、4-ヘキシルアミノ-2-ビリジル、6-ジエチルアミノ-2-ビリジル、4-ジペンチルアミノ-2-ビリジル、6-(N-メチル-N-エチルアミノ)-2-ビリジル、3, 4-ジメチル-2-ビリジル、3, 4, 6-トリメチル-2-ビリジル、3, 4, 5-トリメチル-2-ビリジル、4, 6-ジメトキシ-2-ビリジル、4-エチル-6-ジプロピルアミノ-2-ビリジル基等の、置換基として、炭素数1〜6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、炭素数1〜6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基及び、炭素数1〜6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1〜2個置換することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基を1〜3個有することあるビリジル基を挙げる

- 11 -

ことができる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるピペリジニル基としては、例えば2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニル、1-エチル-2-ピペリジニル、1-プロピル-2-ピペリジニル、1-ペンチル-2-ピペリジニル、6-メチル-2-ピペリジニル、5-メチル-2-ピペリジニル、1-ヘキシル-2-ピペリジニル、2-メチル-3-ピペリジニル、3-メチル-4-ピペリジニル、1-エチル-3-ピペリジニル、1-ブチル-4-ピペリジニル、1, 6-ジメチル-2-ピペリジニル基等の、置換基として炭素数1〜6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1〜3個有することのある(2-, 3-又は4-)ピペリジニル基を挙げることができる。

- 12 -

R<sup>2</sup> 及びR<sup>4</sup> が結合する窒素原子と共に、窒素原子又は酸素原子を介し又は介することなく形成する5員又は6員の飽和複素環基としては、例えばピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基等を挙げることができる。

低級アルキル基が置換した上記複素環基としては、例えば4-メチル-1-ピペリジニル、2-メチル-1-モルホリノ、2-メチル-1-ピロリジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、3-プロピル-1-モルホリノ、4-イソプロピル-1-ピペリジニル、3-ブチル-1-ピロリジニル、4-tert-ブチル-1-ピペラジニル、4-ペンチル-1-ピペリジニル、3-ヘキシル-1-モルホリノ、3, 4-ジメチル-1-ピペラジニル、2, 4-ジメチル-1-ピペラジニル、2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル、3, 4, 5-トリメチル-1-ピペラジニル基等の、炭素数1〜6の直鎖又は分枝鎖アルキル基が1〜3個置換

した複素環基を挙げることができる。

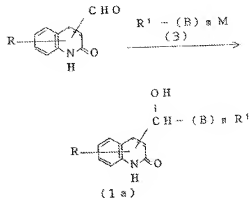
ハロゲン原子置換低級アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジブロモメチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2, 3-ジクロロプロピル、4, 4, 4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブロモヘキシル、5, 6-ジクロロヘキシル基等の、ハロゲン原子を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

上記一般式(1)で表わされるカルボステリル誘導体は、種々の方法により製造され得るが、その一例を示せば下記反応式で示される方法に従い容易に製造される。

— 15 —

テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類又はこれらの混合溶媒を例示できる。化合物(3)は、化合物(2)に対して通常少くとも等モル、好ましくは等モル~5倍モル量程度使用するのがよい。上記反応は、通常-50~100℃、好ましくは-50℃~70℃付近にて好適に進行し、一般に0.5~5時間程度で完結する。

[反応式-1]

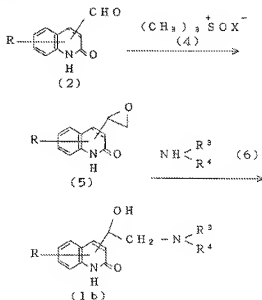


[式中R、R¹、B、m及びカルボステリル骨格の3, 4位の結合は前記に同じ。Mはリチウム又はMg X (Xはハロゲン原子を示す)を示す。]

一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応は、適当な溶媒中に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、例えばジオキサン、

— 16 —

[反応式-2]



[式中、R、R³、R⁴及びカルボステリル骨格の3, 4位の結合は前記に同じ。Xはハロゲン原子を示す。]

— 17 —

— 735 —

— 18 —

ハロゲン原子としては、例えば、塩素、臭素、  
 溴素、フッ素原子等を挙げることができる。

化合物(2)と化合物(4)の反応は、塩基性  
 化合物の存在下、適当な溶媒中にて行なわれる。  
 ここで使用される塩基性化合物としては、金属ナ  
 トリウム、金属カリウム、水素化ナトリウム、ナ  
 トリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリ  
 ウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素  
 ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、  
 ナトリウムエチラート、カリウムt-ブトキシド  
 等の金属アルコラート類、メチルリチウム、n-  
 ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジ  
 イソプロピルアミド等のアルキル及びアリールリ  
 チウム又はリチウムアミド類、ピリジン、ピペリ  
 ジン、キノリン、トリエチルアミン、N、N-ジ  
 メチルアニリン等の有機塩基等を例示できる。溶  
 媒としては、反応に影響を与えないものであれば  
 いずれも使用できるが、例えばメタノール、エタ

ノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジ  
 エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラ  
 ン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、  
 ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水  
 素類、ヘキサシン、ヘプタン、シクロヘキサシン等の  
 脂肪族炭化水素類、ピリジン、N、N-ジメチル  
 アニリン等のアミン類、N、N-ジメチルホルム  
 アミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリ  
 ン酸トリアミド等の極性溶媒等が挙げられる。反  
 応温度は、通常 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、好ましくは $0\sim 80$   
 $^{\circ}\text{C}$ 付近である。反応は、0.5 $\sim$ 5時間程度で終  
 了する。化合物(4)の使用量は、化合物(2)  
 に対して、通常1 $\sim$ 10倍モル、好ましくは1 $\sim$   
 6倍モル程度とするのがよい。

化合物(5)と化合物(6)の反応は、適当な  
 溶媒中又は非存在下、好ましくは溶媒中、塩基性  
 化合物の存在下行なわれる。ここで使用される溶  
 媒としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロ

— 19 —

フラン、エチレングリコールジメチルエーテル類  
 等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン  
 等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、  
 イソプロパノール等の低級アルコール類、アセト  
 ニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスル  
 ホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非  
 プロトン性極性溶媒等を例示できる。塩基性化合  
 物としては、化合物(6)を過剰に用いることによ  
 っても行うことができるが、例えば炭酸カリウ  
 ム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化  
 カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミ  
 ド等の無機塩基、トリエチルアミン、トリプロピ  
 ルアミン、ピリジン、キノリン等の有機塩基等を  
 例示できる。

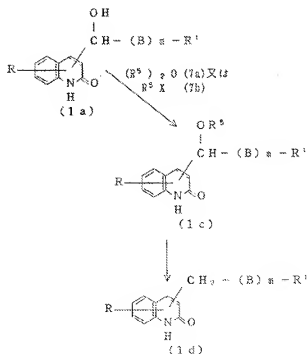
反応は、通常室温 $\sim 200^{\circ}\text{C}$ で、好ましくは室温  
 $\sim 120^{\circ}\text{C}$ 付近の温度下に行なわれ、通常1 $\sim$ 2  
 4時間程度にて終了する。

化合物(6)の使用量は、化合物(5)に対し

— 20 —

で通常少なくとも等モル、好ましくは等モル $\sim$ 大  
 過剰量とするのがよい。

【反応式-3】

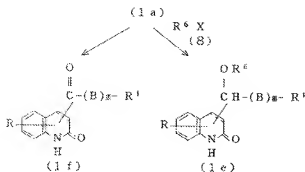


— 21 —

— 736 —

— 22 —





〔式中、R、R<sup>1</sup>、B、m、X及びカルボステリル骨格のうち、4位の結合は前記に同じ。R<sup>5</sup>は低級アルカノイル基を示す。R<sup>6</sup>は低級アルコキシ基を示す。〕

化合物(1a)と化合物(7a)又は(7b)との反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下もしくは非存在下、好ましくは存在下行なわれる。

上記反応において適当な溶媒としては、例えば前述した芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、

- 23 -

溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。使用される接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ウーキーニッケル等が挙げられる。触媒は、出発原料に対して一般に0.02~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は、通常-20~150℃付近、好ましくは0~100℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~10時間程度にて終了する。

一般式(1a)の化合物と一般式(8)の化合物との反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基

性化合物の存在下又は不存在下にて行われる。用いられる不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等の低級アルコール類、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等又は之等の混合溶媒を挙げることができる。また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、メチルリチウム、n-ブチ

ル、プロパノール等の低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の他、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、ピリジン等を使用できる。塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第三級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等を例示できる。また上記反応は、酢酸等の溶媒中、硫酸等の鉱酸の存在下に実施することもできる。

化合物(7a)又は(7b)の使用割合は、化合物(1a)に対して等モル量以上、好ましくは等モル~10倍モル量程度とすればよく、反応は通常0~200℃程度、好ましくは0~150℃程度の温度下に、0.5~15時間程度で完結する。

化合物(1c)を化合物(1d)に導く反応は、適当な溶媒中、接触還元触媒を用いて化合物(1c)を還元することにより行われる。使用される

- 24 -

性化合物の存在下又は不存在下にて行われる。用いられる不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等の低級アルコール類、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等又は之等の混合溶媒を挙げることができる。また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、メチルリチウム、n-ブチ

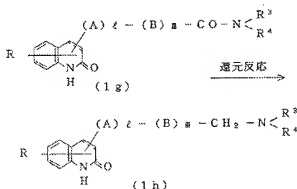
ルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のアルキル及びアリールリチウム又はリチウムアミド、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕ウンデセン7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン (DABCO) 等の有機塩基等又はこれらの2種以上の混合物等を挙げることができる。一般式(1a)の化合物と一般式(8)の化合物との使用割合は、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度使用するのがよい。該反応は通常-50～120℃程度、好ましくは-40～100℃程度の温度下に行なわれ、一般に30分～50時間程度で終了する。

化合物(1a)を化合物(1f)に導く反応は、

— 27 —

酸化剤の使用量は、化合物(1a)に対して通常等モル～20倍モル、好ましくは等モル～10倍モル量とするのがよい。

〔反応式-4〕



〔式中R、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、A、B、l、m及びカルボスチリル骨格の3, 4位の結合は前記に同じ。但し、基-(B)-m-CH<sub>2</sub>-の炭素数は6をこえないものとする。〕

上記還元反応には、水素化還元剤を用いる還元

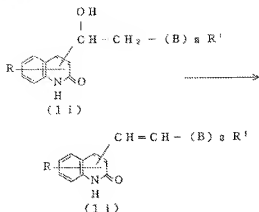
適当な溶媒中又は無溶媒下、酸化剤の存在下に行なわれる。使用される酸化剤としては、例えば無水酢酸-ジメチルスルホキシド、五酸化リン-ジメチルスルホキシド、ジシクロヘキシルカルボジイミド-ジメチルスルホキシド、オキサリクロリド、クロム酸、クロム酸-ピリジニウム塩、クロム酸-2-ピリジニウム塩等のクロム酸塩、二酸化マンガン等を挙げることができる。また、酸化剤としてオキサリクロリドを用いる場合には、前記反応式-2の化合物(2)と化合物(4)で用いたのと同じ塩基性化合物を添加するのがよい。

ここで使用される溶媒としては、前述の芳香族炭化水素類、低級アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等が挙げられる。反応は、通常0～150℃、好ましくは室温～100℃付近の温度下に行なわれ、1～30時間程度にて終了する。

— 28 —

法が好適に利用される。用いられる水素化還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化銅素ナトリウム、ジボラン等が挙げられ、その使用量は原料化合物に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～15倍モルの範囲である。この還元反応は、通常適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等のエーテル類やこれらの混合溶媒等を用い、通常約-60～150℃、好ましくは-30～100℃にて、約10分間～5時間程度で行われる。尚、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを用いた場合には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等の無水の溶媒を用いるのがよい。

〔反応式-5〕



〔式中、R、R<sup>1</sup>、B、m及びカルボステリル骨格の3、4位の結合は前記に同じ。〕

化合物(1i)を化合物(1j)にする反応は、溶媒の存在下又は非存在下、酸又は塩基性化合物の存在下に行うことができる。

ここで使用される溶媒としては、例えばピリジン、ジアセトンアルコール、ユリジン、ジメチル

ホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、スルホン酸、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、無水酢酸等の低級アルカン酸無水物、酢酸等の低級アルカン酸、メタノール、エタノール等の低級アルコール類等を例示できる。

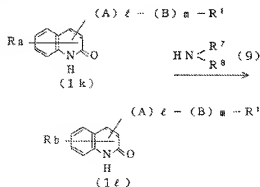
酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、ホウ酸、N-ブプロモアセタミド-二酸化硫黄、フロリシル商標名、粉末状マグネシア-シリカ) -ヨウド、メシチルクロリド-二酸化硫黄、メチルクロロスルフィド、ナフタレン-β-スルホン酸、硫酸、ホスホリルクロリド、無水フタル酸、チオニルクロリド、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホニルクロリド、五酸化リン、硫酸水素カリウム等を例示できる。

塩基性化合物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、トリエチルアミン等の有機塩基等を例示できる。

— 31 —

酸又は塩基性化合物は、化合物(1i)に対して通常等モル〜大過剰使用するのがよい。該反応は一般に室温〜200℃、好ましくは室温〜150℃付近にて1〜10時間程度にて終了する。

〔反応式-6〕



〔式中、R<sup>1</sup>、A、B、ℓ、m及びカルボステリル骨格の3、4位の結合は前記に同じ。Raはハロゲン原子を1個有する低級アルキル基を示す。Rbは置換基として低級アルキル基を有す

ることのあるアミノ低級アルキル基を示す。

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。〕

化合物(1k)と化合物(9)の反応は、前記反応式-3の化合物(1a)と化合物(8)の反応と同様の条件下に行われる。また該反応は、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物を添加することにより、有利に進行する。

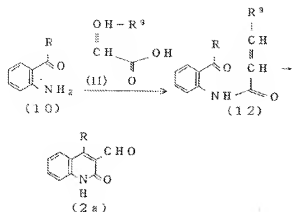
上記の、出発原料化合物(2)は、例えば下記反応式に従って製造できる。

— 33 —

—739—

— 34 —

〔反応式-7〕



〔式中、Rは前記に同じ。R<sup>3</sup>は低級アルコキシ基を示す。〕

化合物(10)と化合物(11)の反応は、通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法を利用できる。該アミド結合生成反応としては公知のアミノ結合生成反応の条件を容易に適用することができる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカ

ルボン酸(11)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(10)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(11)をp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、3-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これにアミン(10)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(11)にアミン(10)をジクロロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合させる方法、(ニ)その他の方法として、カルボン酸(11)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(10)を反応させる方法、カルボン酸(11)と低級アルコールとのエステルにアミン(10)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(11)の酸ハロゲン化物即ちカルボン酸ハライドにアミン(10)を反応させる方法等を舉

- 35 -

げることができる。

混合酸無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のアミン-バウマン反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(10)と反応させることにより一般式(12)の化合物が製造される。シュッテン-バウマン反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、シュッテン-バウマン反応に慣用の化合物が用いられ、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノネン-5(DBN)、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕ウンデセン-7(DBU)、1, 4-ジアザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20~100℃、

- 36 -

好ましくは0~50℃程度において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度である。得られた混合酸無水物とアミン(10)との反応は通常-20~150℃程度、好ましくは10~100℃程度において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~5時間程度である。混合酸無水物法は、一般に溶液中で行なわれる。用いられる溶媒は、混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又は之等の混合溶媒等が挙げられる。

- 37 -

-740-

- 38 -

混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えばクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(11)とアルキルハロカルボン酸とアミン(10)の使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、アミン(10)に対してアルキルハロカルボン酸及びカルボン酸(11)はそれぞれ1~1.5倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

また前記その他の方法(二)の内で、カルボン酸ハライドにアミン(10)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショッテン・パウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウ

ム等を挙げることができる。また溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、アセトニトリル、ピリジン、アセトン等を挙げることができる。アミン(10)とカルボン酸ハライドとの使用割合は、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は、通常-20~180℃で程度、好ましくは0~150℃程度にて行なわれ、一般に5分~30時間程度で完結する。

アミド結合生成反応は、カルボン酸(11)とアミン(10)とを、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリド、ジエチル

— 39 —

クロロホスフェート、ジエチルシアノホスホネート、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(10)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20~150℃で程度、好ましくは0~100℃程度付近にて行われ、一般に5分~30時間程度にて終了する。縮合剤及びカルボン酸(11)の使用量はアミン(10)に対してそれぞれ少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~2倍モル量程度とするのがよい。

化合物(12)を環化して化合物(2a)に導く反応は、酸の存在下無溶媒で又は適当な溶媒中で行われる。

使用される酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、ポリリン酸の無機酸、p-トル

— 40 —

エンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等を例示できる。

使用される溶媒としては反応に影響を与えないものであればいずれも使用でき、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン等、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジフェニルエーテル等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。該反応は通常-20~150℃で程度、好ましくは0~150℃程度にて行われ、一般に5

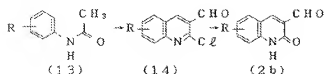
— 41 —

— 741 —

— 42 —

分～30時間程度で終了する。

【反応式-8】



【式中Rは前記に同じ。】

上記反応式中、化合物(13)を閉環させて化合物(14)に導く反応は、N、N-置換ホルムアミドと酸触媒（一般にヴィスマイヤー試薬と呼ばれる）の存在下に適当な溶媒中又は溶媒の非存在下に行われる。ここで使用されるN、N-置換ホルムアミドとしては、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジエチルホルムアミド、N-エチル-N-メチルホルムアミド、N-メチル-N-フェニルホルムアミド等を例示できる。酸触媒としては、オキシ塩化リン、チオニルクロライ

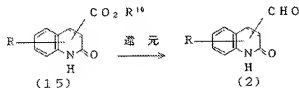
ド、フォスゲン等を例示できる。使用される溶媒としては、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類、クロロベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。N、N-置換ホルムアミドと酸触媒の使用量は、化合物(13)に対して、通常大過剰量、好ましくは、前者は2～5倍モル、後者は5～10倍モル量とするのがよい。反応温度は通常0～150℃、好ましくは50～100℃付近で行うのがよい。反応は3～24時間程度で終了する。

また化合物(14)から化合物(2b)を得る反応は、化合物(14)を例えば塩酸、臭化水素酸等のハロゲン化水素酸類、硫酸、リン酸等の無機酸類、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等の無機アルカリ化合物、或いは酢酸等の有機酸の存在下に、50～1

— 43 —

50℃、好ましくは70～120℃にて、0.5～24時間程度加熱することにより行なわれる。

【反応式-9】



【式中R及びカルボスチリル骨格の3, 4位の結合は前記に同じ。R<sup>16</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。】

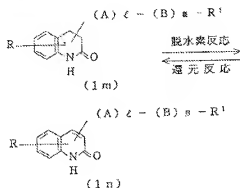
化合物(15)の還元反応は、通常、水素化還元剤を用いて行われる。その水素化還元剤としては、例えば水素化珪素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、シボラン等が挙げられ、その使用量は、通常、化合物(15)に対して少なくとも等モル程度、好ましくは等モル～3倍モルの範囲である。この還元反応は、通常、適当な溶媒、

例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジグライム等のエーテル類等を用い、約-60～50℃、好ましくは-30℃～室温にて、約10分間～5時間程度で行われる。尚、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを用いた場合には、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水の溶媒を用いるのがよい。

また、上記の還元反応は、適当な還元触媒の存在下に接触還元することによっても行われる。用いられる還元触媒としては、例えば白金、酸化白金、パラジウム黒、パラジウム炭素、ランネーニッケル等の通常の接触還元用触媒が含まれ、その使用量は化合物(15)に対し、通常約0.2～0.5重量倍の範囲である。この接触還元は、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、エチルエーテル等の

溶媒中にて、1～10気圧、好ましくは1～3気圧の水素雰囲気下、-30℃～溶媒の沸点温度、好ましくは0℃～窒素付近にて、よく振り混ぜることにより行われる。

〔反応式-10〕



〔式中R、R<sup>1</sup>、A、B、 $\ell$ 及びmは前記に同じ〕

上記の化合物(1m)を脱水素して化合物(1n)に導く反応は、適当な溶媒中で脱水素剤の存

— 47 —

炭素等のハロゲン化炭化水素類、ブタノール、アミルアルコール、ヘキサノール等のアルコール類、酢酸等の極性プロトン溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。該反応は通常室温～300℃、好ましくは室温～200℃で行われ、一般に1～40時間程度で終了する。

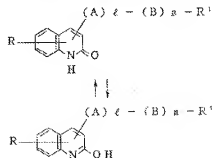
また化合物(1n)を還元すれば化合物(1m)に導くことができる。この還元反応は通常の接触還元における条件が適用され、例えば適当な溶媒中で金属触媒の存在下に行われる。触媒としては、パラジウム、パラジウム炭素、プラチナ、ランタニウム等の金属触媒が挙げられ、通常の触媒量にて用いられる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、シクロヘキサン、酢酸エチル、又はこれらの混合

在以下に行われる。脱水素剤としては、例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン、2,3,5,6-テトラクロロベンゾキノン(一般名クロラニル)等のベンゾキノン類、N-プロモモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、臭素等のハロゲン化剤、二酸化セレン、パラジウム炭素、パラジウム黒、酸化パラジウム、ランタニウム等の脱水素化触媒が挙げられる。その脱水素剤の使用量は特に制限されないが、ハロゲン化剤の場合には、通常、化合物(1m)に対し1～5倍モル、好ましくは1～2倍モルとするのがよく、脱水素化触媒の場合には、一般に過剰量とするのがよい。他の脱水素剤も通常等モル～過剰量用いる。溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メトキシエタノール、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化

— 48 —

溶媒等が挙げられる。該反応は常圧及び加圧下のいずれでも行い得るが、通常、常圧～20kg/cm<sup>2</sup>にて、好ましくは常圧～10kg/cm<sup>2</sup>にて、0～150℃、好ましくは室温～100℃で行われる。

尚、本発明化合物(1)のうち、カルボステリル骨格の3位と4位間の結合が二重結合である化合物は、下記の式で示されるように、ラクタム-ラクタム型の互変異性を取り得る。



〔式中、R、R<sup>1</sup>、A、B、 $\ell$ 及びmは前記に同じ〕

— 49 —

— 743 —

— 50 —

じ。]

一般式(1)の化合物の中、R<sup>1</sup>が低級アルキル基を有することのあるビリジニル基である化合物は、これを前記反応式一三の化合物(1c)を化合物(1d)に導く反応と同様の条件下に接触還元することにより、R<sup>1</sup>が低級アルキル基を有することのあるビリジニル基である化合物に導くことができる。該反応は、塩酸等の酸を添加することにより有利に進行する。

本発明の一般式(1)で表わされるカルボステリル誘導体は、医薬的に許容される酸を作用させることにより容易に酸付加塩を形成させることができる。該酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。

本発明の一般式(1)で表わされるカルボステリル誘導体は、医薬的に許容される塩基性化合物

を作用させることにより容易に塩を形成させることができる。該塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。また、ヨウ化メチル、塩化エチル等のハロゲン化アルキル等を作用させたりすることにより四級塩を形成させることができる。

斯くして得られる各々の行程での目的化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

尚本発明は、光学異性体も当然に包含するものである。

一般式(1)の化合物は、通常、一般的医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付着剤、崩壊剤、表面

— 51 —

活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ス

— 52 —

テアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ペントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が使用できる。坐剤の形態に成形するに

— 53 —

— 54 —



際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げることができる。注射剤として調製される場合には、液剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、

風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させてもよい。

本発明の医薬製剤中に含有されるべき一般式(1)の化合物の量は、特に限定されず広い範囲から適宜選択できるが、通常全組成物中1〜70重量%、好ましくは1〜30重量%である。

本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独あるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

本発明の医薬製剤の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択

— 55 —

されるが、通常有効成分である一般式(1)の化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.1〜10mg程度となるように投与するのがよい。また、投与単位形態中に有効成分を2〜200mg含有させるのがよい。

#### 実施例

以下に参考例、実施例、薬理試験例及び製剤例を掲げる。

##### 参考例1

60%水素化ナトリウム2.0gのジメチルホルムアミド50cc懸濁液に、ヨウ化トリメチルスルホニウム11gを少しずつ加え、室温にて30分間攪拌した。8-メチル-3-ホルミルカルボスチリル4.7gを少しずつ加え、10℃にて1時間攪拌後、反応液を氷水200cc中に注ぎ込んだ。これに酢酸エチルを加えた後、不溶物を分別し、有機層を水洗、硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮して、1.0gの8-メチル

-3-オキシシラニルカルボスチリルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

- 2.49 (3H, s)
- 2.71 (1H, dd, J=2, 5 Hz, 6, 0 Hz)
- 3.22 (1H, dd, J=4, 0 Hz, 6, 0 Hz)
- 4.20 (1H, dd, J=2, 5 Hz, 4, 0 Hz)
- 7.14 (1H, t, J=7, 5 Hz)
- 7.34 (1H, d, J=7, 5 Hz)
- 7.42 (1H, d, J=7, 5 Hz)
- 7.67 (1H, s)
- 9.36 (1H, br s)

##### 参考例2

2-(4-クロロブチリル)アニリン3.22g及びヒリジン1.71gをジエチルエーテル80ccに溶かし、氷冷攪拌下に60% 3-エトキ

シアクリリルクロリド4.38gのジエチルエーテル20ml溶液を滴下した。更に室温で一昼夜攪拌した。反応液に氷水を加え、結晶を濾取し、水洗し、冷卻エタノール洗浄し、乾燥し、4.82gのN-(3-エトキシシアクリル)-2-(4-クロロブチル)アニリンを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

- 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz)
- 2.15~2.28 (2H, m)
- 3.25 (2H, t, J=7.0 Hz)
- 3.71 (2H, t, J=7.0 Hz)
- 3.97 (2H, q, J=7.0 Hz)
- 5.40 (1H, d, J=12.0 Hz)
- 7.09 (1H, d-t, J=1.5 Hz)
- 7.55 (1H, d-t, J=1.5 Hz)
- 7.67 (1H, d, J=12.0 Hz)

— 59 —

- 7.28~7.48 (2H, m)
- 7.65 (1H, t, J=7.5 Hz)
- 8.02 (1H, d, J=7.5 Hz)
- 10.03 (1H, s)
- 12.07 (1H, br s)

#### 実施例1

2-ブロモビリジン10gのジエチルエーテル50ml溶液に、-30~-20℃にて冷却攪拌下、15% n-ブチリチウムn-ヘキサン溶液41mlを滴下した。同温度にて30分間攪拌後、溶液を-30℃にて冷却攪拌下、8-メチル-3-ホルミルカルボスチリル4.0gのテトラヒドロフラン50ml懸濁液中に滴下した。同温度にて30分間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタンを加え、不溶物を濾別後、水洗した。硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

- 7.94 (1H, d-d, J=1.5 Hz)
- 7.0 Hz)
- 8.83 (1H, d-d, J=1.5 Hz)
- 7.0 Hz)
- 11.57 (1H, br s)

#### 参考例3

ポリリン酸48gにN-(3-エトキシシアクリル)-2-(4-クロロブチル)アニリンを加え、70℃にて30分間加熱攪拌した。反応液を氷水中にかけ、析出結晶を濾取し、水洗し、乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム：酢酸エチル=3：2）により精製し、4-(3-クロロプロピル)-3-ホルミルカルボスチリル2.29gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

- 2.03~2.22 (2H, m)
- 3.51 (2H, t, J=7.0 Hz)
- 3.78 (2H, t, J=7.0 Hz)

— 60 —

（溶出液：ジクロロメタン：メタノール=20：1）にて精製した。エタノール-水より再結晶して、2.1gの8-メチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)メチル]カルボスチリル塩酸塩を得た。

mp 250~270℃（分解）

淡褐色粉末状

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ;

- 2.43 (3H, s)
- 6.11 (1H, s)
- 7.16 (1H, t, J=6.8 Hz)
- 7.39 (1H, d, J=6.8 Hz)
- 7.64 (1H, d, J=6.8 Hz)
- 7.91 (2H, m)
- 8.20 (1H, s)
- 8.42 (1H, t, J=7.6 Hz)
- 8.79 (1H, d, J=6.0 Hz)
- 11.09 (1H, s)

## 実施例 2

金属マグネシウム 0.76 g のテトラヒドロフラン 1 瓶の懸濁液にジプロモブタンを数滴加え、これにジメチルアミノプロピルクロリド 3.8 g のテトラヒドロフラン 10 瓶溶液を滴下した。更に室温で 30 分間攪拌後、この溶液を氷冷攪拌下、8-メチル-3-ホルミルカルボステリル 2.0 g のテトラヒドロフラン 10 瓶懸濁液中に滴下した。同温度にて 1 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにより抽出した。水洗及び硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をフマル酸塩とし、エタノール-水より再結晶し、1.6 g の 8-メチル-3-（1-ヒドロキシ-4-ジメチルアミノブチル）カルボステリル・フマル酸塩を得た。

mp 205~207℃

無色針状

- 63 -

## 実施例 3

ジイソプロピルアミン 3 瓶のテトラヒドロフラン 10 瓶溶液に、10℃以下にて 15% 硝酸チルリチウム α-ヘキサン溶液 15 瓶を滴下する。氷冷中にて 30 分間攪拌後、これを -50~-60℃ に冷却し、ジメチルアセトアミド 2 瓶を滴下した。同温度にて 1 時間攪拌後、この溶液を、-50℃ 冷却攪拌下に、8-ノルチル-3-ホルミルカルボステリル 1.8 g のテトラヒドロフラン 10 瓶懸濁液中に滴下し、徐々に室温まで上昇させながら 2 時間攪拌した。反応液を水水-酢酸エチルに注ぎ込んで不溶物を浮別した。不溶物を更に酢酸エチルで洗浄し、先の浮液と合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して、

1.24 g の 8-メチル-3-（1-ヒドロキシ-2-ジメチルアミノカルボニルエチル）カルボステリルを得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ;

- 64 -

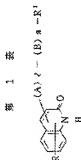
- 2.48 (3H, s)  
 2.40~2.60 (1H, m)  
 2.82 (1H, dd, J=2.5 Hz  
 15.0 Hz)  
 2.69 (3H, s)  
 3.04 (3H, s)  
 5.14 (2H, d, J=7.0 Hz)  
 5.41 (1H, br s)  
 7.14 (1H, t, J=7.5 Hz)  
 7.36 (1H, d, J=7.5 Hz)  
 7.59 (1H, d, J=7.5 Hz)  
 7.99 (1H, s)  
 10.98 (1H, br s)

## 実施例 4~34

なお下記第 2 表において、各基の前に記されている数字は、その基の置換位置を示している。




実施例 1~3 と同様にして適当な出発原料を用いて以下の化合物を得た。

- 65 -






| 特 点                             | 結 晶 性                                | 融 点 (°C)          |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| カルボステリル 3-位に R <sub>1</sub> の場合 | 淡黄色リソ状 (エタノール-水) 不溶 (少くとも 100.5℃ 以上) | 120.5~121.5 (再結晶) |
| カルボステリル 3-位に R <sub>2</sub> の場合 | 黄色リソ状 (エタノール-水) 不溶 (少くとも 100.5℃ 以上)  | 120.5~121.5 (再結晶) |
| R                               | 8-CH <sub>3</sub>                    | 8-CH <sub>3</sub> |
| 実 例                             | 4                                    | 5                 |




- 66 -

| 実 施<br>例 | R   | -(A) < (B) a-R <sup>1</sup>   | カルボキ<br>チル基<br>数3.4位<br>の割合 | 結晶形<br>(再結晶温度)           | 融 点<br>(℃)<br>(再結<br>晶) |
|----------|---|---|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 12       | 8-CH <sub>3</sub>   |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 201 ~<br>203 (融<br>点)   |
| 13       | 4-(OH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 3,5-OH <sub>2</sub> 2,6-H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 201 ~<br>203 (融<br>点)   |
| 14       | 4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N   |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 201 ~<br>203 (融<br>点)   |




- 69 -

| 実 施<br>例 | R                 | -(A) < (B) a-R <sup>1</sup>  | カルボキ<br>チル基<br>数3.4位<br>の割合 | 結晶形<br>(再結晶温度)           | 融 点<br>(℃)<br>(再結<br>晶) |
|----------|-------------------|--|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 6        | 8-CH <sub>3</sub> |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 182 ~<br>184 (融<br>点)   |
| 7        | 8-CH <sub>3</sub> |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 182 ~<br>184 (融<br>点)   |
| 8        | 8-CH <sub>3</sub> |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 182 ~<br>184 (融<br>点)   |




- 67 -

| 実 施<br>例 | R   | -(A) < (B) a-R <sup>1</sup>   | カルボキ<br>チル基<br>数3.4位<br>の割合 | 結晶形<br>(再結晶温度)           | 融 点<br>(℃)<br>(再結<br>晶) |
|----------|---|---|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 15       | 4-(OH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 3,5-OH <sub>2</sub> 2,6-H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 173 ~<br>175 (融<br>点)   |
| 16       | 8-CH <sub>3</sub>   |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 173 ~<br>175 (融<br>点)   |
| 17       | 8-CH <sub>3</sub>   |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 173 ~<br>175 (融<br>点)   |


- 70 -

| 実 施<br>例 | R                    | -(A) < (B) a-R <sup>1</sup>  | カルボキ<br>チル基<br>数3.4位<br>の割合 | 結晶形<br>(再結晶温度)           | 融 点<br>(℃)<br>(再結<br>晶) |
|----------|----------------------|--|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 9        | 7-OCH <sub>3</sub>   |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 182 ~<br>184 (融<br>点)   |
| 10       | 6-OCH <sub>3</sub>   |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 182 ~<br>184 (融<br>点)   |
| 11       | 6,7-OCH <sub>3</sub> |  | "                           | 無色針状<br>(メタノール)<br>(再結晶) | 182 ~<br>184 (融<br>点)   |



- 68 -

| 実施例 | R                 | — (A) $\epsilon$ (B) $\sigma$ — R <sup>1</sup>  | カルボスチリル骨格の結合 | 結晶形 (再結晶溶媒)       | 融点 (°C) (注)              |
|-----|-------------------|---|--------------|-------------------|--------------------------|
| 24  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 無色ブリスム状 (エタノール-水) | 95<br>~107 (分解)<br>(再結晶) |
| 25  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 無色結晶 (エタノール)      | 170<br>~172 (再結晶)        |
| 26  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 淡黄色結晶 (エタノール-水)   | 128<br>~131 (再結晶)        |




— 73 —




| 実施例 | R                 | — (A) $\epsilon$ (B) $\sigma$ — R <sup>1</sup>  | カルボスチリル骨格の結合 | 結晶形 (再結晶溶媒)       | 融点 (°C) (注)               |
|-----|-------------------|---|--------------|-------------------|---------------------------|
| 18  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH (CH}_2\text{)}_2\text{N (CH}_2\text{)}_2\text{ } \end{array}$  | —            | 無色結晶 (エタノール-水)    | 206<br>~207 (再結晶)         |
| 19  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 無色ブリスム状 (エタノール-水) | 95<br>~175 (分解)<br>(再結晶)  |
| 20  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$   | —            | 白色結晶 (エタノール-水)    | 255<br>~262 (分解)<br>(再結晶) |

— 71 —

| 実施例 | R                 | — (A) $\epsilon$ (B) $\sigma$ — R <sup>1</sup>  | カルボスチリル骨格の結合 | 結晶形 (再結晶溶媒)     | 融点 (°C) (注)                   |
|-----|-------------------|---|--------------|-----------------|-------------------------------|
| 21  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 無色結晶 (エタノール-水)  | 270<br>~286 (分解)<br>(再結晶)     |
| 22  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH (CH}_2\text{)}_2\text{N (CH}_2\text{)}_2\text{ } \end{array}$  | —            | 淡黄色結晶 (エタノール-水) | 212<br>~214 (分解)<br>177 (再結晶) |
| 23  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 無色結晶 (エタノール-水)  | 265<br>~268 (再結晶)             |

— 72 —

| 実施例 | R                 | — (A) $\epsilon$ (B) $\sigma$ — R <sup>1</sup>  | カルボスチリル骨格の結合 | 結晶形 (再結晶溶媒)    | 融点 (°C) (注)       |
|-----|-------------------|---|--------------|----------------|-------------------|
| 27  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 無色結晶 (エタノール-水) | 137<br>~138 (再結晶) |
| 28  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 無色結晶 (水)       | 139<br>~200 (再結晶) |
| 29  | 8-CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ 3\text{-CH-CH}_2\text{-} \end{array}$  | —            | 無色結晶 (エタノール-水) | 137<br>~138 (再結晶) |

| 実施例 | R                 | -(A) < (B) s-R'   | カルボキシチリル骨格3.4位の結合 | 物理的性質<br>(特許品記載)                               | 融点<br>(℃)<br>(注)      |
|-----|-------------------|---|-------------------|--|-----------------------|
| 30  | H                 |  | "                 | 無色針状<br>(メタノール-エタノール)<br>189<br>~179<br>インデックス | 189<br>~179<br>インデックス |
| 31  | 8-CH <sub>3</sub> |  | "                 | 無色針状<br>(メタノール)<br>179<br>~181<br>インデックス       | 179<br>~181<br>インデックス |
| 32  | 8-CH <sub>3</sub> |  | "                 | 無色針状<br>(メタノール-エタノール)<br>277<br>~281<br>インデックス | 277<br>~281<br>インデックス |

- 75 -

1) NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; (フリー体のNM R)

3. 16 (1H, dd, J = 8. 38 Hz,

J = 14. 8 Hz)

3. 52 (1H, J = 3. 04 Hz,

J = 14. 8 Hz)

3. 91 (3H, s)

3. 94 (3H, s)

5. 35 (1H, m)

6. 21 (1H, s)

6. 78 (1H, s)

6. 94 (1H, s)

7. 20 (2H, dd, J = 7 ~ 8 Hz

J = 1 ~ 2 Hz)



7. 59 (1H, dt, J = 1 ~ 2 Hz

J = 7 ~ 8 Hz)

7. 87 (1H, s)

8. 54 (1H, m)

- 77 -

| 実施例 | R                                   | -(A) < (B) s-R'   | カルボキシチリル骨格3.4位の結合 | 物理的性質<br>(特許品記載) | 融点<br>(℃)<br>(注) |
|-----|-------------------------------------|---|-------------------|------------------|------------------|
| 33  | 8-CH <sub>3</sub>                   |  | "                 | NMR δ            |                  |
| 34  | 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C |  | "                 | NMR δ            |                  |

- 76 -

1. 36 (1H, s)

2) NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ;

1. 26 (6H, t, J = 6. 5 Hz)

1. 80 ~ 2. 18 (2H, m)

2. 92 ~ 3. 52 (9H, m)

3. 57 ~ 3. 80 (1H, m)

5. 49 ~ 5. 56 (1H, m)

7. 29 (1H, t, J = 7. 0 Hz)

7. 42 (1H, d, J = 7. 0 Hz)

7. 56 (1H, t, J = 7. 0 Hz)

7. 89 ~ 8. 12 (3H, m)

8. 53 (1H, t, J = 7. 0 Hz)

8. 84 (1H, d, J = 5. 0 Hz)

10. 50 (1H, br s)

12. 10 (1H, br s)

3) NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ;

1. 35 (9H, s)

1. 81 ~ 2. 17 (2H, m)

- 78 -

2. 89~3. 44 (6H, m)  
 3. 52~3. 90 (1H, m)  
 5. 30~5. 71 (1H, m)  
 7. 30 (1H, t,  $J=7.5$  Hz)  
 7. 41 (1H, d,  $J=7.5$  Hz)  
 7. 59 (1H, t,  $J=7.5$  Hz)  
 7. 73~8. 29 (3H, m)  
 8. 39~8. 51 (1H, m)  
 8. 55~8. 99 (2H, m)  
 12. 12 (1H, br s)

4) NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ;

2. 43 (3H, s)  
 6. 11 (1H, s)  
 7. 16 (1H, t,  $J=6.8$  Hz)  
 7. 39 (1H, d,  $J=6.8$  Hz)  
 7. 64 (1H, d,  $J=6.8$  Hz)  
 7. 91 (2H, m)  
 8. 20 (1H, s)

— 79 —

11. 15 (1H, s)  
 6) NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ; (フリー体のNMR)

1. 11 (9H, s)  
 2. 46 (3H, s)  
 2. 68 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz,  
 $J=15$  Hz)  
 3. 16 (1H, dd,  $J=3$  Hz,  
 $J=15$  Hz)  
 4. 83 (1H, m)  
 7. 13 (1H, t,  $J=7.6$  Hz)  
 7. 31 (1H, d,  $J=7.6$  Hz)  
 7. 47 (1H, d,  $J=7.6$  Hz)  
 7. 94 (1H, s)

7) NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ; (フリー体のNMR)

2. 31 (3H, s)  
 2. 30~2. 65 (9H, m)

8. 42 (1H, t,  $J=7.6$  Hz)  
 8. 79 (1H, d,  $J=6.0$  Hz)  
 11. 09 (1H, s)

5) NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ;

2. 47 (3H, s)  
 3. 25 (1H, dd,  $J_a=8.4$   
 $J_b=15$  Hz)  
 3. 68 (1H, dd,  $J=3.0$  Hz,  
 $J=15$  Hz)  
 4. 48 (3H, s)  
 5. 10~5. 20 (1H, m)  
 5. 90 (1H, d,  $J=3\sim4$  Hz)  
 7. 16 (1H, t,  $J=6$  Hz)  
 7. 39 (1H, d,  $J=6$  Hz)  
 7. 62 (1H, d,  $J=6$  Hz)  
 7. 90~8. 10 (3H, m)  
 8. 52 (1H, t,  $J=6$  Hz)  
 9. 02 (1H, d,  $J=6$  Hz)

— 80 —

2. 70~3. 0 (1H, broad s)  
 3. 01 (1H, dd,  $J=3$  Hz,  
 $J=15$  Hz)  
 4. 24 (1H, s)  
 5. 01 (1H, dd,  $J=3$  Hz,  
 $J=8$  Hz)  
 7. 12 (1H, t,  $J=7.6$  Hz)  
 7. 31 (1H, d,  $J=7.6$  Hz)  
 7. 45 (1H, d,  $J=7.6$  Hz)  
 8. 01 (1H, s)  
 9. 62 (1H, s)

8) NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ;

2. 48 (3H, s)  
 2. 40~2. 60 (1H, m)  
 2. 82 (1H, dd,  $J=2.5$  Hz,  
 $J=15.0$  Hz)  
 2. 69 (3H, s)  
 3. 04 (3H, s)

5. 14 (2H, d, J=7. 0 Hz)  
 5. 41 (1H, br s)  
 7. 14 (1H, t, J=7. 5 Hz)  
 7. 36 (1H, d, J=7. 5 Hz)  
 7. 59 (1H, d, J=7. 5 Hz)  
 7. 99 (1H, s)  
 10. 98 (1H, br s)  
 9) NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;  
 1. 80~2. 29 (2H, m)  
 2. 79~3. 11 (2H, m)  
 3. 39 (1H, dd, J=6. 0 Hz,  
 J=13. 5 Hz)  
 3. 52~3. 79 (3H, m)  
 5. 36~5. 60 (1H, m)  
 5. 97 (1H, d, J=10. 0 Hz)  
 6. 97~7. 38 (3H, m)  
 7. 39~7. 67 (3H, m)  
 7. 79 (1H, d, J=8. 0 Hz)

— 83 —

- J=15 Hz)  
 3. 68 (1H, dd, J=3. 0 Hz,  
 J=15 Hz)  
 4. 48 (3H, s)  
 5. 10~5. 20 (1H, m)  
 5. 90 (1H, d, J=3~4 Hz)  
 7. 16 (1H, t, J=6 Hz)  
 7. 39 (1H, d, J=6 Hz)  
 7. 62 (1H, d, J=6 Hz)  
 7. 90~8. 10 (3H, m)  
 8. 52 (1H, t, J=6 Hz)  
 9. 02 (1H, d, J=6 Hz)  
 11. 15 (1H, s)

## 実施例 36

8-メチル-3-オキシラニルカルボスチリル  
 0. 50 g をアセトニトリル 20 ml に溶解し、t-  
 ブチルアミン 5 ㎖ を加え、8 時間加熱還流した。  
 反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。

8. 56 (1H, d, J=4. 0 Hz)  
 12. 8 (1H, br s)

## 実施例 35

8-メチル-3-〔1-ヒドロキシ-2-(2-  
 ビリジル)エチル〕カルボスチリル 4. 0 g の  
 ジクロロメタン 40 ml 溶液にヨウ化メチル 5 ㎖ を  
 加え、封管中 90~100℃ にて 5 時間加熱攪拌  
 した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、ジク  
 ロロメタンにて洗浄し、乾燥した。エタノール-  
 水より再結晶して、4. 7 g の 2-〔2-ヒドロ  
 キシ-2-(8-メチルカルボスチリル-3-イ  
 ル)エチル〕-1-メチルビリジニウムアイオダ  
 イドを得た。

mp 265~275℃ (分解)

黄色プリズム状

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ;

2. 47 (3H, s)  
 3. 25 (1H, dd, J=8. 4 Hz,

— 84 —

水洗及び硫酸マグネシウム乾燥の後、溶媒を減圧  
 濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン-ジエ  
 チルエーテルを加え、析出晶を濾取し、ジクロロ  
 メタン-ジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥した。  
 塩酸塩とした後、エタノール-ジエチルエーテル  
 より再結晶して、0. 20 g の 8-メチル-(1-  
 ヒドロキシ-2-〔t-ブチルアミノエチル〕カ  
 ルボスチリル)塩酸塩を得た。

mp 255~262℃ (分解)

白色粉末状

実施例 36 と同様にして前記実施例 18、21  
 及び 22 の化合物を得た。

## 実施例 37

水素化アルミニウムリチウム 0. 30 g のテト  
 ラヒドロフラン 20 ml 溶液に 8-メチル-3-  
 (1-ヒドロキシ-2-ジメチルアミノカルボニ  
 ルエチル)カルボスチリル 1. 25 g を加え、室  
 温で 2 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和硫酸



ナトリウムを加え、室温で1時間攪拌後、ハイフ  
ロスーパーセルを通して、押過し、沈殿物をテト  
ラヒドロフランにて洗浄後、硫酸マグネシウムに  
て乾燥した。溶液を減圧濃縮して得られた残渣を  
フマル酸塩とし、エタノール-水より再結晶し  
て、0.26gの8-メチル-3-(1-ヒドロ  
キシ-3-ジメチルアミノプロピル)カルボスチ  
リル1/2フマル酸塩を得た。

mp 212~214℃

淡黄色粉末状

実施例37と同様にして適量の出発原料を用い  
て前記実施例18、20及び21の化合物を得た。  
実施例38

8-メチル-3-[1-ヒドロキシ-2-(2-  
ビリジル)エチル]カルボスチリル0.5gを  
ピリジン5mlに溶かし、無水酢酸0.84mlを加  
え、70℃で1時間加熱攪拌した。反応液を氷水  
中にあげ、析出結晶を濾取し、水洗し、乾燥した。

— 87 —

7.75 (1H, t, J=7.5 Hz)

7.84 (1H, s)

8.51 (1H, d, J=4.0 Hz)

11.10 (1H, br s)

実施例39

5% Pd-C 0.1gのエタノール10ml懸  
濁液に8-メチル-3-[1-アセチルオキシ-  
2-(2-ビリジル)エチル]カルボスチリル・  
硫酸塩0.63gを加え、水素圧1気圧、50℃  
にて水素添加した。触媒を濾別後、濾液を減圧濃  
縮した。得られた残渣を塩酸塩とし、エタノール  
-ジエチルエーテルより再結晶して、8-メチル  
-3-[2-(2-ビリジル)エチル]カルボス  
チリル・塩酸塩0.38gを得た。

mp 205~209℃ (分解)

無色針状

上記化合物のフリー体NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;

δ

酢酸塩とし、エタノール-水より再結  
晶して、0.427gの8-メチル-3-[1-  
アセチルオキシ-2-(2-ビリジル)エチル]  
カルボスチリル・酢酸塩を得た。

mp 137~141℃ (分解)

黄色粉末状

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ

2.02 (3H, s)

2.45 (3H, s)

3.19 (1H, dd, J=8.5 Hz,  
J=14.0 Hz)

3.44 (1H, dd, J=4.0 Hz,  
J=14.0 Hz)

6.32 (1H, dd, J=4.0 Hz,  
J=8.5 Hz)

7.12 (1H, t, J=7.5 Hz)

7.20~7.42 (3H, m)

7.55 (1H, d, J=7.5 Hz)

— 88 —

2.49 (3H, s)

3.05~3.30 (4H, m)

7.05~7.40 (5H, m)

7.60 (2H, m)

8.56 (1H, d, J=6~7 Hz)

9.73 (1H, br s)

実施例40

60%水酸化ナトリウム0.143gをテトラ  
ヒドロフラン25mlに懸濁し、アルゴン気流下水  
冷攪拌下に8-メチル-3-[1-ヒドロキシ-  
2-(2-ビリジル)エチル]カルボスチリル  
1.0gを加え、室温で30分間攪拌した。これ  
を-40℃に冷却し、1.54M n-ブチルリ  
チウムn-ヘキサン溶液2.32mlを滴下し、同  
温で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル  
0.608gのテトラヒドロフラン5ml溶液を滴  
下し、温度を徐々に上げ、0℃にて48時間攪  
拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応

液を減圧濃縮し、水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：四塩化炭素：アセトニトリル＝5：1）により精製した。フマル酸塩とし、エタノール-*n*-ヘキサンより再結晶して、0.505gの8-メチル-3-[1-メトキシ-2-(2-ビリジル)エチル]カルボスチリル・フマル酸塩を得た。

mp 182~184℃（分解）

無色針状

#### 実施例41

8-メチル-3-[1-ヒドロキシ-2-(2-ビリジル)エチル]カルボスチリル1.0gをジメチルスルホキシド5mlに溶かし、無水酢酸2mlを滴下し、室温で20時間攪拌した。反応液を氷水中にかけ、析出結晶を濾取し、水洗し、乾燥

した。これを塩酸塩とし、エタノールより再結晶して、0.35gの8-メチル-3-[2-(2-ビリジル)アセチル]カルボスチリル・塩酸塩を得た。

mp 260~263℃（分解）

黄色粉末状

#### 実施例42

0.4gの8-メチル-3-[1-ヒドロキシ-2-(5-メトキシ-2-ビリジル)エチル]カルボスチリル及び4.9%臭化水素酸5mlを100℃にて3時間加熱反応させた。反応液を冷却後、析出晶を濾取し、メタノールより再結晶して、0.3gの8-メチル-3-[2-(5-メトキシ-2-ビリジル)-1-ビニル]カルボスチリルを得た。

mp 215~223℃

黄色プリズム状

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ

— 91 —

- 2.48 (3H, s)
- 3.88 (3H, s)
- 7.10~7.50 (5H, m)
- 7.74 (2H, ABq, J=20Hz)
- 7.92 (1H, s)
- 8.32 (1H, d, J=2~3Hz)
- 9.05 (1H, s)

#### 実施例43

酸化白金0.1gをメタノール70mlに懸濁し、8-メチル-3-[1-ヒドロキシ-2-(2-ビリジル)エチル]カルボスチリル1.0g及び濃塩酸0.59mlを加え、50℃、水素圧4気圧にて接触還元した。水素の吸収停止後触媒を濾過し、濾液を減圧下に濃縮乾燥した。残渣に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH=10にした後ジクロロメタンで抽出し、有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出

— 92 —

液：塩化メチレン：メタノール=10：1→塩化メチレン：メタノール：アンモニア=10：1：0.1）により精製した。これを塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、8-メチル-3-[1-ヒドロキシ-2-(2-ビリジニル)エチル]カルボスチリル・塩酸塩0.32gを得た。

mp 256.0~256.5℃（分解）

白色粉末状

#### 実施例44

酸化白金0.1gをメタノール100mlに懸濁し、2-[2-(8-メチルカルボスチリル-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-1-メチルビリジニウム・アイオダイド1.0gを加え、50℃、水素圧4気圧にて接触還元した。水素の吸収停止後、触媒を濾過し、濾液を減圧下に濃縮乾燥した。残渣に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH=10にした後、ジクロロメタン

— 93 —

— 94 —

にて抽出し、有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、0.34gの8-メチル-3-〔2-〔1-メチル-2-ピペリジニル〕-1-ヒドロキシエチル〕カルボスチリル・塩酸塩を得た。

mp 254, 5~255℃(分解)

白色粉末状

実施例45

4-〔3-クロロプロピル〕-3-〔1-ヒドロキシ-2-〔ピリジル〕エチル〕カルボスチリル 1.0gをアセトニトリル20mlに溶かし、ジエチルアミン0.60g、ヨウ化ナトリウム0.44g及び炭酸カリウム0.44gを加え、10時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出

液:塩化メチレン:メタノール=20:1→塩化メチレン:メタノール:アンモニア=10:1:0.1)により精製した。塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、0.76gの4-〔3-ジエチルアミノプロピル〕-3-〔1-ヒドロキシ-2-〔2-ピリジル〕エチル〕カルボスチリル・2塩酸塩を得た。

mp 144~148℃(分解)

淡黄色粉末状

実施例45と同様に、適当な出発原料を用いて前記実施例14及び15の化合物を得た。

薬理試験例

早岡等[Circ. Res., 第48巻, 第510~518頁(1980年)]が、イヌ心室筋に用いた方法に準じて、この試験を行なった。

即ち、ネコ(体重1.5~5kg)をケタミン30mg/kgの筋内注射とバントバルビタール20mg/kgの腹腔内投与により麻酔した後、心臓を冷

— 95 —

やしたタイロッド液[NaCl 137ミリモル、NaHCO<sub>3</sub> 15.9ミリモル、グルコース 5.5ミリモル、MgCl<sub>2</sub> 1.0ミリモル、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.42ミリモル、KCl 2.7ミリモル及びCaCl<sub>2</sub> 1.8ミリモル]中に挿出した。常法に従い右心室の乳頭筋を露出し、タイロッド液で満たしたマグナス装置に吊した。タイロッド液を酸素95%及び二酸化炭素5%の混合ガスで飽和し、温度37℃に維持した。静止張力は0.5kgに合わせた。0.5Hzの頻度で電気刺激を加えながら、約30分間標本の安定化を図った。刺激を止め、タイロッド液をKフリーのタイロッド液で置換した。その30分後、K及びCaフリーのタイロッド液に置換し、更に30分後、KフリーかつCa(3.6ミリモル)のタイロッド液で置換した。10分後より5分毎に刺激間隔320msecで10回トレン刺激を与えると、約半数例で刺激停止後に後収縮が認めら

— 96 —

れた。電気刺激による収縮及び後収縮が一定した後、供試化合物を20分間隔で累積的に投与し、10回目の収縮(第2表中「LC」として示す)及び1回目の後収縮(第2表中「A-1」として示す)に対する作用を検討した。

供試化合物として、下記各化合物を用いた。得られた結果を第2表に示す。

<供試化合物>

1. 8-メチル-3-〔1-ヒドロキシ-2-〔2-ピリジル〕エチル〕カルボスチリル

第 2 表

| 供 試<br>化合物 | 投 与 量<br>(μモル) | ※<br>LC | ※<br>A-1 |
|------------|----------------|---------|----------|
| 1          | 0              | 100     | 100      |
|            | 10             | 100.4   | 86.4     |
|            | 30             | 89.6    | 42.1     |
|            | 100            | 63.9    | 28.2     |

— 97 —

—755—

— 98 —

## 製剤例 1

|                 |        |
|-----------------|--------|
| 3-[2-(2-ピリジル)-1 | 5 mg   |
| -ヒドロキシエチル]-8-メチ |        |
| ルカルボスチリル        |        |
| デンプン            | 132 mg |
| マグネシウムステアレート    | 18 mg  |
| 乳糖              | 45 mg  |
| 計               | 200 mg |

常法により1錠中、上記組成物の錠剤を製造した。

## 製剤例 2

|                 |        |
|-----------------|--------|
| 3-[2-(2-ピリジル)-1 | 500 mg |
| -ヒドロキシエチル]-8-メチ |        |
| ルカルボスチリル        |        |
| ポリエチレングリコール     | 0.3 g  |
| (分子量: 4000)     |        |
| 塩化ナトリウム         | 0.9 g  |
| ポリオキシエチレンソルビタンモ | 0.4 g  |

## ノオレート

|             |        |
|-------------|--------|
| メタ重亜硫酸ナトリウム | 0.1 g  |
| メチルパラベン     | 0.18 g |
| プロピルパラベン    | 0.02 g |
| 注射用蒸留水      | 100 ml |

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の蒸留水に溶解した。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明化合物、次にポリエチレングリコール及びオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解した。次のその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調整し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌処理することにより滅菌して1mlずつアンプルに分注し、注射剤を調製した。

(以 上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

